

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-017470

(43)Date of publication of application : 26.01.1993

(51)Int.Cl.

C07D401/04
 A61K 31/44
 A61K 31/44
 A61K 31/44
 A61K 31/44
 A61K 31/505
 C07D401/14
 C07D405/14
 C07D487/04
 //(C07D487/04
 C07D231:00
 C07D239:00)

(21)Application number : 03-219805

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT FACTORY
INC

(22)Date of filing : 30.08.1991

(72)Inventor : HASHIMOTO KINJI
TOMOYASU TAKAHIRO
INOUE MAKOTO
INAI MASATOSHI

(30)Priority

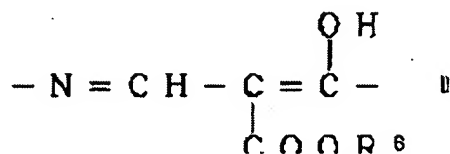
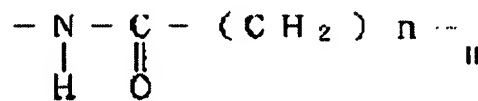
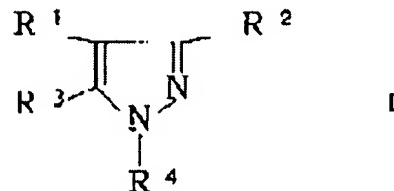
Priority number : 02233622 Priority date : 03.09.1990 Priority country : JP

(54) PYRAZOLE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject new compounds useful as medicines such as antiphlogistics, anti-rheumatics, antimicrobial agents or antiviral agents.

CONSTITUTION: A compound expressed by formula I [R¹ is pyridyl or (substituted)phenyl; R² is pyridyl or NHR⁵ (R⁵ is H, lower alkyl, formyl, etc.); R³ is pyridyl; R⁴ is H, lower alkanoyl, (phenyl)-lower alkoxy carbonyl; R³ and R⁴ together may form formula II ((n) is 1 or 2) or formula III (R⁶ is H or lower alkyl,), e.g. 3-amino-4-(4-fluorophenyl)-5-(2-pyridyl)-pyrazole. The compound expressed by formula I is e.g.



obtained by reacting a nitrile derivative expressed by the formula $R1-CH_2CN$ with a carboxylic acid ester expressed by the formula $R3aCOOR7$ ($R3a$ is pyridyl; $R7$ is lower alkyl) in the presence of a base in an inert solvent to afford a compound expressed by formula IV and subjecting the compound expressed by formula IV to cyclic reaction with hydrazine.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]	28.09.1995
[Date of sending the examiner's decision of rejection]	
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]	
[Date of final disposal for application]	
[Patent number]	2753659
[Date of registration]	06.03.1998
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]	
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]	
[Date of extinction of right]	06.03.2004

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-17470

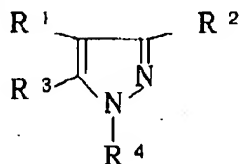
(43)公開日 平成5年(1993)1月26日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/04	2 3 1	8829-4C		
A 6 1 K 31/44	A B E	7252-4C		
	A B G			
	A D Y			
	A D Z			

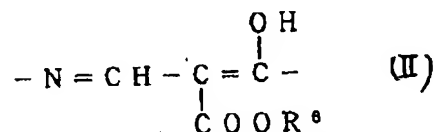
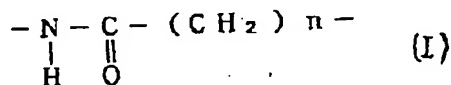
審査請求 未請求 請求項の数1(全 17 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平3-219805	(71)出願人	000149435 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
(22)出願日	平成3年(1991)8月30日	(72)発明者	橋本 謙治 徳島県鳴門市撫養町北浜字宮の東7番地の8
(31)優先権主張番号	特願平2-233622	(72)発明者	友安 崇浩 徳島県鳴門市鳴門町高島字中島154番地 サンシテイ鳴門3号棟302号
(32)優先日	平2(1990)9月3日	(72)発明者	井上 誠 徳島県鳴門市大津町木津野字野神の越122 の3
(33)優先権主張国	日本 (J P)	(74)代理人	弁理士 三枝 英二 (外4名) 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ピラゾール誘導体

(57)【要約】 (修正有)
【構成】下記式

【式中、R¹ はピリジン基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコシキ基、低級アルキルチオ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン原子、フェニル基、フェニルチオ基及びメチレンジオキシ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基を、R² はピリジル基又は基-NHR⁵ (R⁵ は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基又はホルミル基を示す)を、R³ はピリジル基を、R⁴ は水素原子、低級アルカノイル基、低級アルコシカルボニル基又はフェニル低級アルコシカルボニル基をそれぞれ示し、また、R⁵ 及びR⁴ は互いに結合して下記 (I) および (II) の基



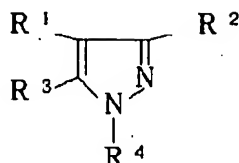
(nは1又は2、R⁶ は水素原子又は低級アルキル基を示す)を形成してもよい] で表わされるピラゾール誘導体。

【効果】このピラゾール誘導体及びその塩は、抗炎症剤、抗リウマチ剤、抗菌剤、抗ウイルス剤等の医薬品として有用である。

【特許請求の範囲】

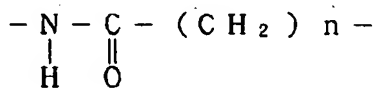
【請求項1】 一般式

【化1】



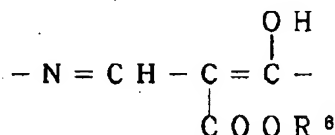
【式中R¹はピリジル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン原子、フェニル基、フェニルチオ基及びメチレンジオキシ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基を、R²はピリジル基又は基-NHR⁵（R⁵は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基又はホルミル基を示す）を、R³はピリジル基を、R⁴は水素原子、低級アルカノイル基、低級アルコシカルボニル基又はフェニル低級アルコシカルボニル基をそれぞれ示し、また、R³及びR⁴は互いに結合して基

【化2】



(nは1又は2である)又は基

【化3】



(R⁶は水素原子又は低級アルキル基を示す)を形成してもよい。]で表されるピラゾール誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なピラゾール誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明化合物は、文献未載の新規化合物である。

【0003】

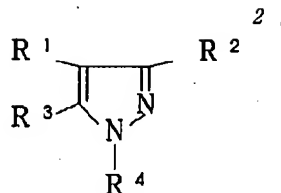
【発明が解決しようとする課題】本発明は、後記するように医薬品として有用な化合物を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、下記一般式(1)で表されるピラゾール誘導体が提供される。

【0005】

【化4】

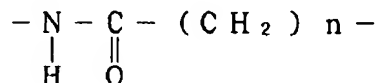


(1)

【0006】【式中R¹はピリジル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン原子、フェニル基、フェニルチオ基及びメチレンジオキシ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基を、R²はピリジル基又は基-NHR⁵（R⁵は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基又はホルミル基を示す）を、R³はピリジル基を、R⁴は水素原子、低級アルカノイル基、低級アルコシカルボニル基又はフェニル低級アルコシカルボニル基をそれぞれ示し、またR³及びR⁴は互いに結合して基

【0007】

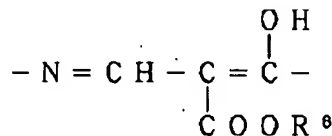
【化5】



【0008】(nは1又は2である)又は基

【0009】

【化6】



【0010】(R⁶は水素原子又は低級アルキル基を示す)を形成してもよい。]上記一般式(1)で表わされる本発明の化合物及びその塩は、抗炎症、抗リウマチ、抗菌、抗ウイルス等の薬理作用を示し、従って抗炎症剤、抗リウマチ剤、抗菌剤、抗ウイルス剤等の医薬品として有用である。

【0011】本明細書において、低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分岐鎖状低級アルキル基を例示できる。

【0012】低級アルコシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等を例示できる。

【0013】低級アルコシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシル

4

* きる。

【0017】低級アルカノイル基としては、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、トリメチルアセチル、ヘキサノイル基等を例示できる。

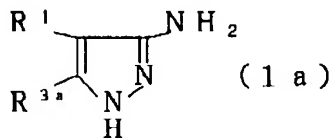
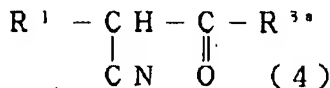
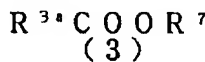
【0018】ピリジル基には、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル基が包含される。

【0019】ハロゲン原子には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が包含される。

【0021】〈反応工程式-1〉

[0022]

【化7】



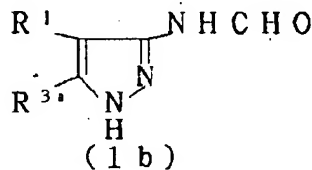
※程度の温度範囲にて1～20時間程度を要して行なわれる。

【0024】かくして得られる化合物(4)を、引き続いてヒドラジンと環化反応させることにより、目的化合物(1a)を収得できる。該環化反応は、酢酸中で或いは酢酸等の酸触媒の存在下にベンゼン、トルエン、キシレン等の不活性溶媒中で行なわれる。酸触媒を使用する場合、その使用量は化合物(4)に対して等モル量以上とするのがよい。反応は、一般に50～130℃程度の温度範囲にて1～20時間程度で完了する。

【0025】＜反応工程式-2＞

【0 0 2 6】

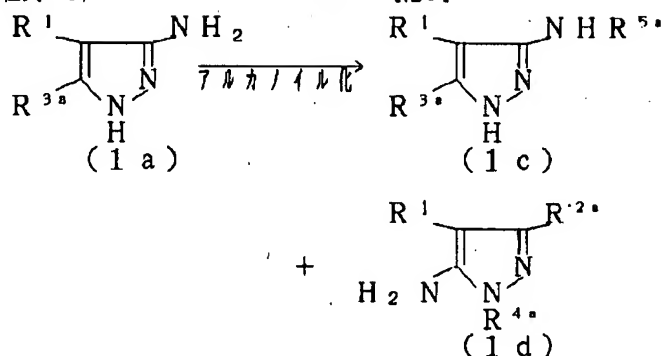
【化8】



が、適当な不活性溶媒を用いることもでき、該不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等を例示できる。反応は、一般に40~100℃程度の温度範囲にて2~12時間程度の条件で実施され、かくして目的化合物(1b)を得るこ

とができる。

【0028】〈反応工程式-3〉

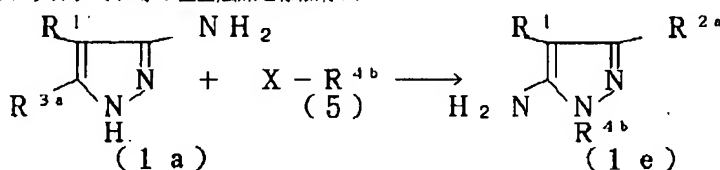


【0030】〔式中 R^1 及び R^3 は前記に同じ。 R^{2a} ($=\text{R}^2$) はピリジル基を、 R^4 及び R^{5a} はそれぞれ低級アルカノイル基を示す。〕上記反応工程式-3において、化合物(1a)のアルカノイル化反応は、不活性溶媒中で原料化合物と酸無水物とを反応させることにより行ない得る。上記不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、DMF等を使用できる。上記反応系内には更に必要に応じて、例えばピリジン、コリジン、ルチジン、トリエチルアミン等の塩基触媒を添加す※

※在させることができる。また酸無水物としては、例えば無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水吉草酸、無水カプロン酸、無水ヘプタン酸等を使用できる。反応は、0~100℃の温度条件下に、1~24時間程度で完結し、かくして目的化合物(1c)及び/又は(1d)が得られる。

【0031】〈反応工程式-4〉

【0032】
〔化10〕

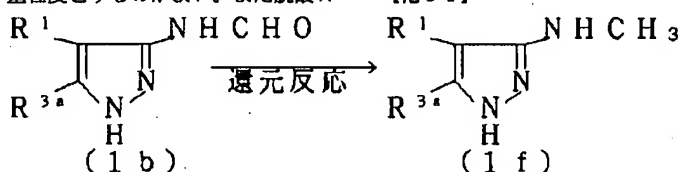


【0033】〔式中 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記に同じ。 R^4 は低級アルコキシカルボニル基又はフェニル低級アルコキシカルボニル基を、Xはハロゲン原子をそれぞれ示す。〕上記反応工程式-4に示す化合物(1a)とハロ蟻酸エステル誘導体(5)との反応は、適当な不活性溶媒中、脱酸剤の存在下を実施される。上記不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、DMF、THF、ジオキサン等を例示できる。ハロ蟻酸エステル誘導体(5)の使用量は、通常化合物(1a)に対して1~2.5倍モル量程度とするのがよい。また脱酸★

30★剤としては、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等を好適に用いることができ、その使用量は、化合物(1a)に対して1~2.5倍モル量程度を採用できる。反応は、0~50℃程度の温度条件下に1~24時間程度で完結し、かくして目的化合物(1e)が得られる。

【0034】〈反応工程式-5〉

【0035】
〔化11〕

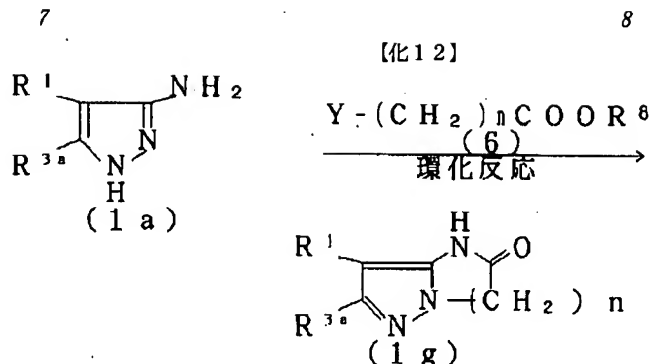


【0036】〔式中 R^1 及び R^3 は前記に同じ。〕上記反応工程式-5に示す化合物(1b)の還元反応は、例えばジエチルエーテル、THF、ベンゼン等の不活性溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム等の還元剤を用いて実施される。該還元剤の使用量 50

は、通常化合物(1b)に対して等モル量以上とされる。反応は、一般に0~70℃程度の温度条件下に、2~24時間程度で完結し、かくして目的化合物(1f)が得られる。

【0037】〈反応工程式-6〉

【0038】



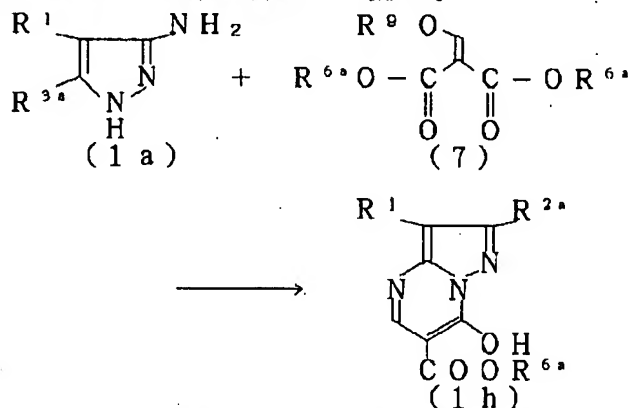
【0039】〔式中R¹、R³及びnは前記に同じ。R⁶は低級アルキル基を、Yはハロゲン原子をそれぞれ示す。〕上記反応工程式-6に示す環化反応は、化合物(1 a)とハロカルボン酸エステル(6)とを塩基の存在下に反応させることにより実施される。ハロカルボン酸エステル(6)の具体例としては、例えばブrom酢酸エチル、クロル酢酸エチル、3-ブromプロピオン酸エチル等を例示でき、その使用量は、化合物(1 a)に対し1~3倍モル量程度とするのがよい。また塩基として 20 は、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム等の無機塩*

*類や水素化ナトリウム、トリエチルアミン等を例示でき、之等は通常ハロカルボン酸エステル(6)に対し1~2.5倍モル量程度使用される。反応は、DMF、ジメチルアセトアミド(DMA)等の不活性溶媒中、50~130℃程度の温度条件下で3~30時間程度を要して実施され、かくして目的化合物(1 g)を得ることができる。

【0040】<反応工程式-7>

【0041】

〔化13〕



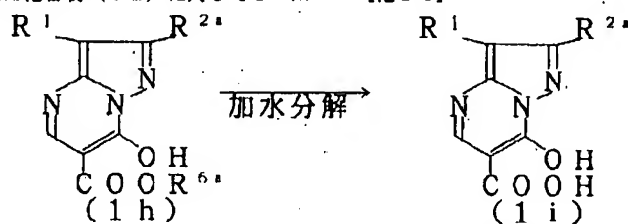
【0042】〔式中R¹、R²及びR³は前記に同じ。R⁶及びR⁹はそれぞれ低級アルキル基を示す。〕上記反応工程式-7に示す化合物(1 a)と化合物(7)との反応は、酢酸、エタノール-酢酸、ベンゼン、トルエン等の不活性溶媒中で加熱処理することにより行なわれる。化合物(7)は一般に化合物(1 a)に対して1~※

※2倍モル量程度用いられる。加熱条件は、80~150℃程度で1~24時間程度とするのがよい。かくして目的化合物(1 h)が得られる。

【0043】<反応工程式-8>

【0044】

〔化14〕



【0045】〔式中R¹、R²及びR⁶は前記に同じ。〕上記反応工程式-8に示す化合物(1 a)の加水分解反応は、メタノール、エタノール、THF、ジオキサン等の不活性溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液、水酸 50

化カリウム水溶液等のアルカリ水溶液を用いて実施される。反応は、室温~溶媒の沸点程度の温度で1~15時間程度を要して行なわれる。かくして目的化合物(1 i)が得られる。

【0046】上記各反応工程式に示す方法により得られる目的化合物は、慣用の分離手段により容易に単離精製できる。該手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー等を例示できる。

【0047】また、本発明化合物(1)は、これに常法に従い適当な酸性化合物を付加反応させることにより容易に医薬的に許容される酸付加塩とすることができる。上記酸付加塩を形成し得る酸性化合物としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸及びシュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸を例示*

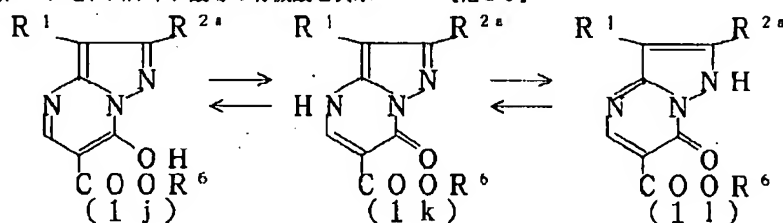
*できる。

【0048】上記酸付加塩は、遊離形態の本発明化合物と同様の薬理活性を有しており、本発明はかかる酸付加塩をも包含する。

【0049】尚、本発明のピラゾール誘導体のうち、下記一般式(1j)で表される化合物は、下式に示す化合物(1k)及び化合物(1l)の互変異性体として存在することも可能であり、本発明はこれらの化合物をも包含する。

【0050】

【化15】



【0051】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。

【0052】

【実施例1】3-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ピリジル)-ピラゾールの製造

4-フルオロフェニルアセトニトリル27g(0.2モル)、ピコリン酸エチル32g(0.21モル)及びナトリウムメトキシド23g(0.43モル)をトルエン300mlに懸濁させ、90℃で2時間加熱撹拌した。反応液を放冷後、析出した黄色結晶を濾過し、少量のトルエンで洗浄した。

【0053】次に、上記で得られた黄色結晶を酢酸200mlに懸濁させ、これに氷冷下抱水ヒドラジン40g(0.8モル)を加え、そのまま30分間撹拌後、90℃で1時間加熱撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ込み、ジクロロメタンで抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。濃縮により生じた沈殿を濾取して酢酸エチルで洗浄し、次いでこれを500mlのエタノール-酢酸エチル(2:3)に溶解して活性炭処理を行なった。活性炭を濾別し、減圧濃縮後生成した結晶を濾取し、エタノール-酢酸エチルより再結晶して目的化合物11gを得た。

【0054】得られた化合物の構造及び物性を、化合物1として第1表に示す。

【0055】

【実施例2~18】実施例1と同様にして、第1表に示す各化合物(化合物2~18)を製造した。得られた化合物の構造及び物性を第1表に併記する。

【0056】

【実施例19】3-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-5-(2-ピリジル)-ピラゾールの製造

4-メトキシフェニルアセトニトリル7.4g(50ミリモル)、ピコリン酸エチル7.6g(50ミリモル)及びナトリウムメトキシド5.7g(100ミリモル)をトルエン100mlに懸濁させ、90℃で1時間加熱撹拌した。反応液を放冷後、減圧乾固した。次に、残渣を酢酸60mlに懸濁させ、氷冷下抱水ヒドラジン9.8ml(200ミリモル)を加え、そのまま10分間撹拌後、90℃で1時間加熱撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ込み、ジクロロメタンで抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣に4N塩酸-酢酸エチルを加え、生成した結晶を濾取し、メタノール-ジエチルエーテルで再結晶して目的化合物5gを得た。

【0057】得られた化合物の構造及び物性を、化合物19として第1表に示す。

【0058】

【実施例20~24】実施例1と同様にして、第1表に示す各化合物(化合物20~24)を製造した。得られた化合物の構造及び物性を第1表に併記する。

【0059】

【実施例25】3-ホルムアミド-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(2-ピリジル)-ピラゾールの製造

化合物14の2.26g(7.6ミリモル)をジクロロメタン23mlに溶解し、氷冷下にギ酸-無水酢酸(5:3,容量比)3mlを滴下し、室温で3日間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、更にキシレンを加えて3回共沸下減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル、次いでメタノール-酢酸エチルで再結晶して目的化合物1.6

gを得た。

【0060】得られた化合物の構造及び物性を、化合物25として第1表に示す。

【0061】

【実施例26】実施例25と同様にして、第1表に示す化合物26を製造した。得られた化合物の構造及び物性を第1表に併記する。

【0062】また上記化合物26は、次の方法によっても製造される。即ち化合物1の5.4g(21.2ミリモル)にギ酸9.5mlを加え、約60分で温度を100℃まで上げ、100℃で一晩加熱し、反応終了後、過剰のギ酸を減圧留去し、更にキシレンを加えて2回共沸下減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル、次いでジクロロメタン-メタノール-酢酸エチルで再結晶した。かくして化合物26の5.3gを得た。

【0063】

【実施例27~28】3-アセトアミド-4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ピリジル)-ピラゾール及び1-アセチル-5-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-3-(2-ピリジル)ピラゾールの製造

化合物1の5.0g(19.7ミリモル)をクロロホルム15mlに溶解させ、無水酢酸2.01g(19.7ミリモル)を加え、室温で3日間反応させた。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテル、次いで酢酸エチル-ジエチルエーテルで再結晶して、目的化合物(化合物27)1.27gを得た。

【0064】上記再結晶の母液を濃縮して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒…ジクロロメタン-メタノール=50:1)により精製し、目的画分を更にジエチルエーテル、次いで酢酸エチルで再結晶して、目的化合物(化合物28)1.05gを得た。

【0065】得られた各化合物の構造及び物性を第1表に併記する。

【0066】

【実施例29】5-アミノ-1-ベンジルオキシカルボニル-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(2-ピリジル)-ピラゾールの製造

化合物14の1.0g(2.7ミリモル)をジクロロメタン20mlに溶解し、トリエチルアミン0.74ml(5.31ミリモル)を加え、更に氷冷下にクロロギ酸ベンジル0.4ml(2.78ミリモル)を滴下した。室温で3時間攪拌後、更にクロロギ酸ベンジル0.2mlを追加し一晩反応させた。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒…ジクロロメタン-メタノール=50:1)により精製し、目的画分を減圧濃縮し、更にジエチルエーテル、次いでジクロロメタン-酢

酸エチルで再結晶して、目的化合物380mgを得た。

【0067】得られた化合物の構造及び物性を、化合物29として第1表に示す。

【0068】

【実施例30】5-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-1-メトキシカルボニル-3-(2-ピリジル)-ピラゾールの製造

水素化ナトリウム1.0gのDMF40ml懸濁液に、5.0g(19.7ミリモル)の化合物1のDMF(40ml)溶液を室温で滴下し、更に室温で1時間攪拌した。そこへ、クロロギ酸メチル1.68ml(21.7ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を3回水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル-酢酸エチルで再結晶して、目的化合物3.15gを得た。

【0069】得られた化合物の構造及び物性を、化合物30として第1表に示す。

【0070】

【実施例31】4-(4-フルオロフェニル)-3-メチルアミノ-5-(2-ピリジル)-ピラゾールの製造

水素化リチウムアルミニウム0.8gのTHF30mlの懸濁液に、化合物26の2.0g(7.09ミリモル)のTHF(20ml)懸濁液を氷冷下に滴下した。室温で一晩攪拌した後、反応液に水1ml及び5%水酸化ナトリウム水溶液1mlを加えて数分攪拌し、更に水を3ml追加して攪拌した。不溶物を充分生成させた後、これをセライトで濾別し、濾液にジクロロメタンと水を加えて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテル、次いでジクロロメタン-ジエチルエーテルで再結晶して、目的化合物0.94gを得た。

【0071】得られた化合物の構造及び物性を、化合物31として第1表に示す。

【0072】

【実施例32】6,7-ジヒドロ-3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-ピリジル)-4H-ピラゾロ[1,5-a]-ピリミジン-5-オンの製造

化合物1の1.0g(3.93ミリモル)、3-プロモプロピオン酸エチル0.56ml(4.33ミリモル)及び無水炭酸カリウム543mg(3.93ミリモル)をDMF20mlに加え、110℃で5時間加熱した。その後、3-プロモプロピオン酸エチル及び無水炭酸カリウムをそれぞれ1当量ずつ追加し、110℃で一晩加熱した。反応終了後、放冷し、水及び酢酸エチルを加えて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルで再結晶して、目的化合物の400mgを得た。

13

【0073】得られた化合物の構造及び物性を、化合物32として第1表に示す。

【0074】

【実施例33】エチル3-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-(2-ピリジル)-ピラゾロ[1,5-a]-ピリミジン-6-カルボキシレートの製造

5g(19.7ミリモル)の化合物1及び4.5g(20.8ミリモル)のエトキシメチレンマロン酸ジエチルに酢酸50mlを加え、この混合液を7時間加熱還流した。反応後、減圧濃縮し、生成した結晶を濾取し、更にジエチルエーテルで洗浄して6.5gの目的化合物を得た。

【0075】得られた化合物の構造及び物性を、化合物33として第1表に示す。

【0076】

【実施例34】3-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-(2-ピリジル)-ピラゾロ[1,5-a]-ピリミジン-6-カルボン酸の製造

化合物1の4.5g(11.9ミリモル)をエタノール60mlに溶かし、12.5%水酸化ナトリウム水溶液40mlを加え、80℃で4時間加熱した。反応液を放冷し、塩酸を滴下してpHを約4に調整後、生じた沈殿

14

物を濾取し、更にメタノール次いでジエチルエーテルで洗浄して3.6gの目的化合物を得た。

【0077】得られた化合物の構造及び物性を、化合物34として第1表に示す。

【0078】

【実施例35】実施例1と同様にして、第1表に示す化合物35を製造した。得られた化合物の構造及び物性を第1表に併記する。

【0079】

【実施例36】実施例25と同様にして、第1表に示す化合物36を製造した。得られた化合物の構造及び物性を第1表に併記する。

【0080】

【実施例37】実施例31と同様にして、第1表に示す化合物37を製造した。得られた化合物の構造及び物性を第1表に併記する。

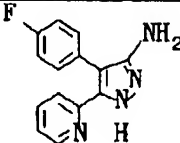
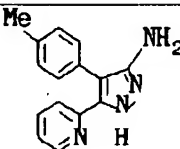
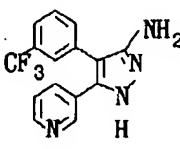
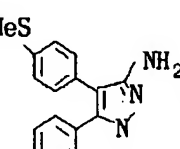
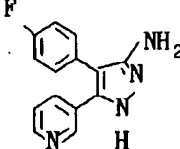
【0081】

【実施例38及び39】実施例30と同様にして、第1表に示す化合物38及び化合物39を製造した。得られた化合物の構造及び物性を第1表に併記する。

【0082】

【表1】

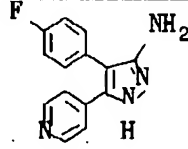
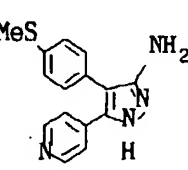
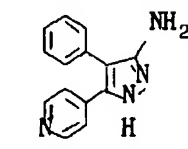
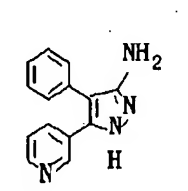
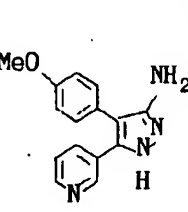
第 1 表

1		204 ~ 206 °C	測定溶媒 $\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$ 7.10~7.25(4H, m) 7.30~7.40(2H, m) 7.54(1H, d, d, d, J=7.8, 7.8, 1.7) 8.57(1H, d, d, J=4.9, 1.7)
2		164 ~ 165 °C	測定溶媒 $\text{DMSO}-d_6$ 2.32(3H, s) 4.40(2H, brs) 7.16~7.28(5H, m) 7.67(1H, d, d, J=7.6, 7.6) 8.54(1H, brs)
3		78 ~ 80 °C	測定溶媒 CDCl_3 4.05 (2H, brs) 7.16(1H, d, d, d, J=7.8, 4.9, 0.7) 7.37~7.55(5H, m) 8.46(1H, d, d, J=4.9, 1.7) 8.69(1H, d, d, J=2.2, 0.7)
4		158 ~ 160 °C	測定溶媒 CDCl_3 2.50(3H, s) 3.90(2H, brs) 7.16~7.28(5H, m) 7.64(1H, brd, J=7.5) 8.48(1H, d, d, J=4.9, 1.2) 8.68(1H, d, J=2.1)
5		180 ~ 182 °C	測定溶媒 $\text{DMSO}-d_6$ 4.80(2H, brs) 7.13~7.22(4H, m) 7.31~7.36(1H, m) 7.64(1H, d, d, d, J=8.0, 2.0, 2.0) 8.45(1H, d, d, J=4.8, 1.4) 8.48(1H, d, d, J=2.1, 0.7)

【0083】

【表2】

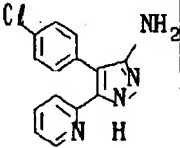
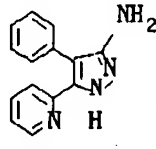
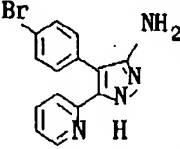
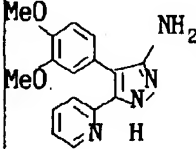
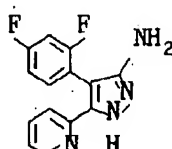
第 1 表 (続き)

6		116 ~ 118 °C	測定溶媒 CDCl_3 3.85(2H, brs) 7.06~7.27(6H, m) 8.48(2H, d, J=5.9)
7		216 ~ 217 °C	測定溶媒 $\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$ 2.52(3H, s) 3.85(2H, brs) 7.18(2H, d, J=8.3) 7.27~7.37(4H, m) 8.44(2H, d, J=4.6)
8		128 ~ 130 °C	測定溶媒 $\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$ 7.25~7.43(7H, m) 8.46(1H, d, J=4.6) 8.45(1H, d, J=4.6)
9		113 ~ 114 °C	測定溶媒 $\text{DMSO}-d_6$ 4.75(2H, brs) 7.17~7.37(6H, m) 7.65(1H, d, d, d, J=7.9, 2.0, 2.0) 8.45(1H, d, d, J=4.9, 1.8) 8.47(1H, d, J=2.0)
10		227 ~ 229 °C	測定溶媒 $\text{DMSO}-d_6$ 3.76(3H, s) 4.60(2H, brs) 6.92(2H, d, J=8.7) 7.10(2H, d, J=8.7) 7.30~7.35(1H, m) 7.65(1H, d, d, d, J=7.9, 2.0, 2.0) 8.43(1H, d, d, J=4.9, 1.7) 8.48(1H, d, J=1.5)

【0084】

【表3】

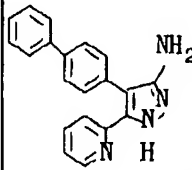
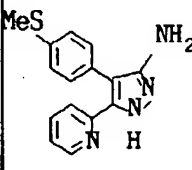
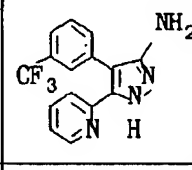
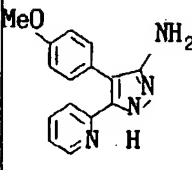
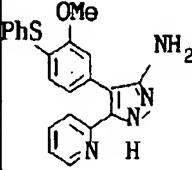
第 1 表 (続き)

11		202 ~ 204 ℃	測定溶媒 CDCl_3 3.69 (2H, brs) 7.11 ~ 7.21 (2H, m) 7.26 ~ 7.54 (1H, m) 7.36 (2H, d, J=8.7) 7.44 (2H, d, J=8.7) 8.60 (1H, d, d, d, J=5.0, 1.8, 1.0)
12		198 ~ 199 ℃	測定溶媒 DMSO-d_6 7.22 ~ 7.38 (7H, m) 7.68 (1H, d, d, d, J=7.8, 7.8, 1.8) 8.53 (1H, brd, J=4.0)
13		190 ~ 192 ℃	測定溶媒 $\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$ 7.14 ~ 7.22 (2H, m) 7.25 (2H, d, J=8.3) 7.55 ~ 7.61 (2H, m) 7.57 (2H, d, J=8.3) 8.58 (1H, d, d, d, J=5.0, 1.8, 1.0)
14		157 ~ 160 ℃	測定溶媒 CDCl_3 3.72 (2H, brs) 3.83 (3H, s) 3.95 (3H, s) 6.91 (1H, s) 6.97 (2H, d, J=1.1) 7.13 ~ 7.27 (2H, m) 7.49 (1H, d, d, d, J=7.6, 7.6, 1.8) 8.60 (1H, d, d, d, J=4.8, 1.7, 1.0)
15		168 ~ 171 ℃	測定溶媒 CDCl_3 3.79 (2H, brs) 6.93 ~ 7.08 (3H, m) 7.16 ~ 7.22 (1H, m) 7.33 ~ 7.42 (1H, m) 7.54 (1H, d, d, d, J=7.6, 7.6, 1.8) 8.63 (1H, d, d, d, J=4.8, 1.8, 1.0)

【0085】

【表4】

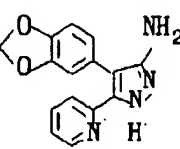
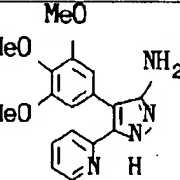
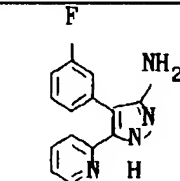
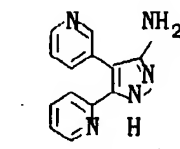
第 1 表 (続き)

16		205 ~207 °C	測定溶媒 $\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$ 7.20~7.70(12H,m) 8.58(1H,d,J=4.8)
17		165 ~166 °C	測定溶媒 CDCl_3 2.54(3H,s) 3.75(2H,brs) 7.14~7.27(2H,m) 7.33(4H,s) 7.50(1H,d,d,d,J=7.8,7.8,1.8) 8.61(1H,d,d,J=4.8,1.8)
18		115 ~130 °C	測定溶媒 $\text{DMSO}-d_6$ 7.31~7.76(6H,m) 7.97((1H,d,d,J=7.8,7.8) 8.67(1H,d,J=4.3)
19	 • 2HCl	197 ~206 °C	測定溶媒 $\text{DMSO}-d_6$ 3.80(3H,s) 7.02(2H,d,J=8.6) 7.22(1H,d,J=8.1) 7.36(2H,d,J=8.6) 7.46~7.51(1H,m) 7.88(1H,d,d,J=7.7,7.7) 8.68(1H,d,J=5)
20	 • 2HCl	143 ~145 °C	測定溶媒 $\text{DMSO}-d_6$ 3.85(3H,s) 6.90(2H,s) 7.28~7.56(8H,m) 7.96(1H,d,d,J=7.9,7.9) 8.70(1H,d,J=4.9)

[0086]

[表5]

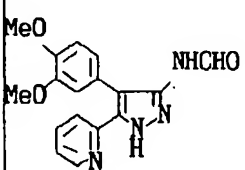
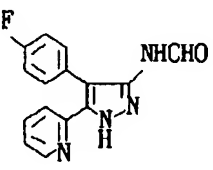
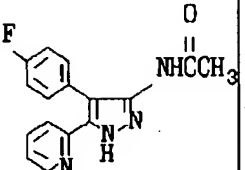
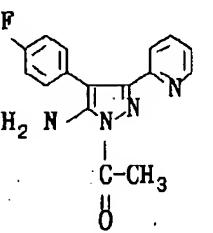
第 1 表 (続き)

21	 <p>• 2 HCl</p>	213 ~ 216 °C	測定溶媒 DMSO-d ₆ 6.09 (2H, s) 6.87 (1H, d, d, J=7.9, 1.7) 6.99 (1H, d, J=7.9) 7.05 (1H, d, J=1.7) 7.30 (1H, d, J=7.3) 7.52 (1H, d, d, J=7.8, 7.8) 7.93 (1H, d, d, J=7.8, 7.8) 8.70 (1H, d, J=4.3)
22	 <p>• HCl</p>	236 ~ 239 °C	測定溶媒 DMSO-d ₆ 3.70 (3H, s) 3.73 (6H, s) 6.73 (2H, s) 7.35 (1H, d, J=7.6) 7.48 (1H, d, d, d, J=7.6, 7.6, 1.6) 7.92 (1H, d, d, d, J=7.6, 7.6, 1.6) 8.69 (1H, d, d, d, J=4.9, 1.6, 0.8)
23	 <p>• 2 HCl</p>	180 ~ 183 °C	測定溶媒 DMSO-d ₆ 7.20 ~ 7.58 (6H, m) 7.97 (1H, d, d, J=7.7) 8.70 (1H, d, J=5.0)
24	 <p>• 3 HCl</p>	266 ~ 274 °C	測定溶媒 DMSO-d ₆ 7.55 ~ 7.60 (1H, m) 7.75 (1H, d, J=8.1) 8.01 ~ 8.09 (2H, m) 8.52 (1H, d, J=8.2) 8.57 (1H, d, J=4.9) 8.83 (1H, d, J=5.1) 9.0 (1H, s)

[0087]

[表6]

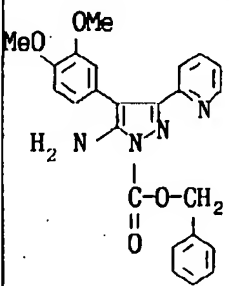
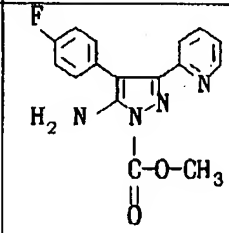
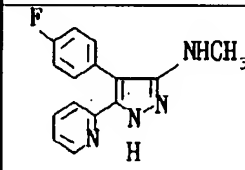
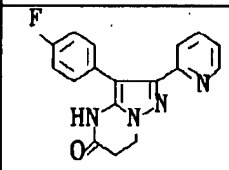
第 1 表 (続き)

25		189 ~191 °C	測定溶媒 DMSO-d ₆ 3.69(3H, s) 3.79(3H, s) 6.76~7.01(3H, m) 7.15(1H, d, J=7.7) 7.30~7.35(1H, m) 7.73(1H, d, d, d, J=7.7, 7.7, 1.7) 8.16~8.33(1H, m) 8.64(1H, d, J=4.2) 9.77(1H, d, J=10.6) 13.31(1H, s)
26		251 ~253 °C	測定溶媒 DMSO-d ₆ 7.10~7.37(6H, m) 7.74(1H, d, d, d, J=7.7, 7.7, 1.5) 8.14~8.35(1H, m) 8.62(1H, d, J=4.7) 9.81(1H, d, J=10.9) 13.39(1H, s)
27		214 ~218 °C	測定溶媒 CDCl ₃ - CD ₃ OD 2.08(3H, s) 7.06~7.30(6H, m) 7.56(1H, d, d, J=7.7, 7.7) 8.58(1H, d, J=4.5)
28		127 ~128 °C	測定溶媒 CDCl ₃ 2.79(3H, s) 5.65(2H, s) 7.01~7.10(1H, m) 7.18~7.27(3H, m) 7.44(1H, d, d, d, J=7.8, 1.1, 1.1) 7.62(1H, d, d, d, J=7.8, 7.8, 1.8) 8.60(1H, d, d, d, J=4.8, 1.8, 1.1)

【0088】

【表7】

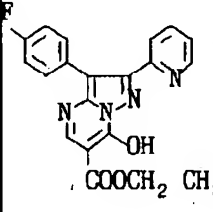
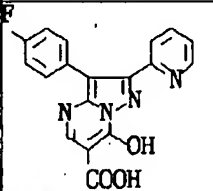
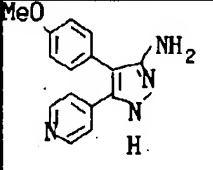
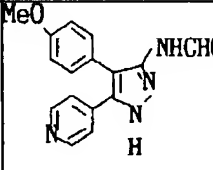
第 1 表 (続き)

29		136 ~138 °C	測定溶媒 CDCl_3 3.70(3H, s) 3.89(3H, s) 5.42(2H, s) 5.50(2H, s) 6.74(1H, d, $J=1.7$) 6.81~6.89(2H, m) 7.21(1H, d, d, d, $J=7.6, 4.8, 1.1$) 7.35~7.62(2H, m) 8.61(1H, d, $J=4.8$)
30		166 ~168 °C	測定溶媒 CDCl_3 4.08(3H, s) 5.45(2H, s) 7.02~7.08(2H, m) 7.18~7.26(3H, m) 7.49(1H, d, d, d, $J=7.7, 1.8, 1.1$) 7.62(1H, d, d, d, $J=7.7, 7.7, 1.8$) 8.56(1H, d, d, d, $J=4.9, 1.8, 1.0$)
31		165 ~169 °C	測定溶媒 CDCl_3 2.94(3H, brs) 7.05~7.22(4H, m) 7.32~7.38(2H, m) 7.48(1H, d, d, d, $J=7.7, 7.7, 1.8$) 8.59(1H, d, d, d, $J=4.8, 1.8, 1.0$)
32		245 ~248 °C	測定溶媒 $\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$ 3.00(2H, t, $J=7.0$) 4.48(2H, t, $J=7.0$) 7.04~7.10(1H, m) 7.20~7.42(4H, m) 7.64(1H, d, d, d, $J=7.8, 7.8, 1.8$) 8.55(1H, d, $J=4.1$)

[0089]

[表8]

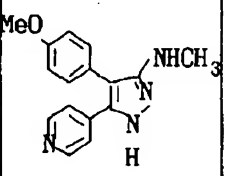
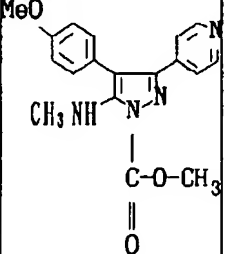
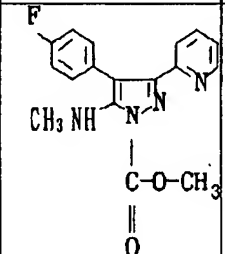
第 1 表 (続き)

33		265 ~266 °C (分解)	測定溶媒 DMSO-d ₆ 1.30 (3H, t, J=7.2) 4.26 (2H, q, J=7.2) 7.22~7.28 (2H, m) 7.36~7.43 (3H, m) 7.87~7.91 (2H, m) 8.36 (1H, s) 8.46 (1H, d, J=4.7)
34		300 °C 以上	測定溶媒 DMSO-d ₆ 7.22~7.28 (2H, m) 7.40~7.48 (2H, m) 7.86~8.00 (2H, m) 8.45 (1H, s) 8.51 (1H, d, J=4.7)
35		83~ 86 °C	測定溶媒 DMSO-d ₆ 3.77 (3H, s) 4.69 (2H, brs) 6.95 (2H, d; J=8.5) 7.13 (2H, d, J=8.5) 7.27 (2H, d, J=5.9) 8.44 (2H, d, J=5.9)
36		116 ~117 °C	測定溶媒 DMSO-d ₆ 3.79 (3H, s) 6.95-6.99 (1H, m) 7.12-7.28 (1H, m) 7.31-7.40 (1H, m) 8.14-8.30 (1H, m) 8.49-8.55 (1H, m) 9.83-9.93 (1H, m)

[0090]

【表9】

第 1 表 (続き)

37		198 ~ 199 °C	測定溶媒 DMSO-d ₆ 2.72 (3H, d, J=5.2) 3.77 (3H, s) 4.80 (1H, brs) 6.95 (2H, d, J=8.6) 7.12 (2H, d, J=8.6) 7.26 (2H, d, J=5.9) 8.46 (2H, d, J=5.9)
38		139 ~ 140 °C	測定溶媒 DMSO-d ₆ 2.75 (3H, d, J=5.0) 3.70 (3H, s) 3.73 (3H, s) 5.50 (1H, q, J=5.0) 6.85 (2H, d, J=8.4) 7.02 (2H, d, J=8.4) 7.27 (2H, d, J=5.9) 8.50 (2H, d, J=5.9)
39		175 ~ 177 °C	測定溶媒 DMSO-d ₆ 2.77 (3H, d, J=5.0) 3.70 (3H, s) 5.60 (1H, q, J=5.0) 7.33-7.38 (2H, m) 7.07-7.20 (4H, m) 7.75 (1H, ddd, J=7.9, 7.9, 2.0) 8.57 (1H, d, J=5.9)

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵

A 6 1 K 31/505

C 0 7 D 401/14

405/14

487/04

// (C 0 7 D 487/04

231:00

239:00)

識別記号

2 3 1

1 4 2

庁内整理番号

7252-4C

8829-4C

8829-4C

7019-4C

6701-4C

7038-4C

F I

技術表示箇所

(72) 発明者 稲井 正敏

徳島県板野郡土成町大字郡554番地の1